

POSUDEK VEDOUCÍHO/OPONENTA BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Název: Farmakokinetické modely dávkování léků

Autor: Klára Sejková

SHRNUTÍ OBSAHU PRÁCE

Práce se zabývá jednoduchými farmakokinetickými modely pro dávkování léků. Z matematického hlediska se jedná o soustavy nelineárních obyčejných diferenciálních rovnic.

První kapitola práce je věnována obecnému úvodu do problematiky a je popsána metodologie pro odvození jednoduchých farmakokinetických modelů. Následně jsou diskutovány kvalitativní matematické vlastnosti (stabilita) řešení systémů (lineárních) obyčejných diferenciálních rovnic. V předposlední kapitole je představen konkrétní farmakokinetický model ve formě soustavy pěti nelineárních obyčejných diferenciálních rovnic. Daná soustava rovnic je řešena numericky s použitím řešičů, které jsou součástí MATLAB.

CELKOVÉ HODNOCENÍ PRÁCE

Téma práce. Téma je výrazně aplikačně zaměřené, autorka podává obecný úvod do teorie farmakokinetických modelů a podrobně diskutuje jeden farmakokinetický model převzatý z literatury. Z matematického pohledu se jedná o diskusi kvalitativních vlastností soustavy lineárních obyčejných diferenciálních rovnic, které mají jisté strukturální vlastnosti dané použitým jednoduchým farmakokinetickým modelem. Složitější (nelineární) farmakokinetický model je řešen numericky v prostředí MATLAB.

Téma je zajímavé a je zpracováno tak, jak je uvedeno v zadání. Použité *matematické* techniky jsou plně v dosahu studenta bakalářského stupně studia.

Vlastní příspěvek. Autorka zkoumá stabilitu řešení lineárního systému obyčejných diferenciálních rovnic, který reprezentuje jednoduchý farmakokinetický model. S využitím struktury rovnic je ukázáno, že vlastní čísla příslušné matice mají výhradně zápornou reálnou část, a že (nulové) řešení příslušného systému rovnic je stabilní.

Numerické řešení složitějšího (nelineárního) farmakokinetického modelu je implementováno pomocí standardních funkcí v prostředí MATLAB.

Matematická úroveň. Matematická úroveň práce je přiměřená bakalářskému stupni studia, v práci se nicméně vyskytuje jedno nepravdivé tvrzení, viz *Přípomínky a otázky*, bod 3.

Práce se zdroji. Zdroje jsou správně citovány. Povaha práce vyžadovala četbu a zpracování nematematické literatury o farmakokinetických modelech.

Formální úprava. Formální úprava práce je dobrá.

PŘIPOMÍNKY A OTÁZKY

1. MATLAB umožňuje zobrazit detailní statistiky o výpočtech (počet volání funkce, počet kroků a podobně). Výpis takovýchto údajů by mohl kvantitativně doložit tvrzení typu “potřebujeme nepřiměřené množství dělicích bodů”, která se vyskytují v sekci 3.2 *Výpočet řešení získané soustavy ODR*.

2. Autorka používá vestavěné funkce `ode15s` a `ode45`. Bylo by vhodné zmínit, které konkrétní numerické metody jsou těmito funkcemi v prostředí MATLAB implementovány.
3. V sekci 3.3 *Výpočet tlumícího poměru* se říká, že:

Nyní snadno spočteme vlastní čísla matice $\mathbf{A}(t)$. [...] Vidíme, že všechna vlastní čísla jsou záporná v každém čase, tedy řešení je podle Věty 6 asymptoticky stabilní.

Není pravda, že nulové řešení soustavy $x' = \mathbf{A}(t)x$ je asymptoticky stabilní pokud jsou všechna vlastní čísla \mathbf{A} záporná (mají zápornou reálnou část). Toto tvrzení platí pouze pro *autonomní rovnice*, pro které je zformulována Věta 6.

V případě neautonomních rovnic toto tvrzení *neplatí*. Diskuse o “paradoxech” v teorii stability neautonomních systémů lineárních diferenciálních rovnic je dostupná například v: Josić, Krešimir, and Robert Rosenbaum. “Unstable Solutions of Nonautonomous Linear Differential Equations.” *SIAM Review* 50, no. 3 (2008): 570–584. <http://dx.doi.org/10.1137/060677057>

ZÁVĚR

Práci považuji **průměrnou** a doporučuji ji **uznat** jako bakalářskou práci.

Návrh klasifikace vedoucí/oponent sdělí předsedovi zkušební (sub)komise.

Vít Průša

Matematický ústav Univerzity Karlovy

12. června 2017